

Rec'd PCT 21 DEC 2004

100518788  
PCT/JP03/10160

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

08.08.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 8月 9日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-233015  
[ST. 10/C]: [JP2002-233015]

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

REC'D 26 SEP 2003

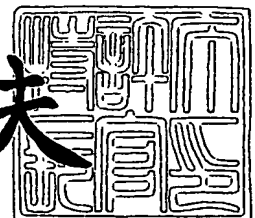
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3074546

【書類名】 特許願

【整理番号】 00YA-P3366

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 柿沼 浩行

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 浅沼 肇

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

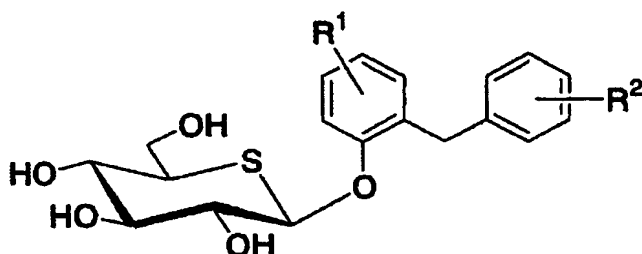
【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体及びそれを含有する糖尿病治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル基である。)で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載の5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 SGLT2活性阻害剤である請求項2記載の医薬。

【請求項4】 糖尿病又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である請求項3記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体2 (SGLT2) の活性を阻害する5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が望まれている。

#### 【0003】

天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された (J. Clin. Invest., 第80巻, 1037項, 1987年、同第87巻, 1510項, 1987年)。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管のS1サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2 (SGLT2) によることが明らかとなった (J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年)。

#### 【0004】

このような背景から、SGLT2阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている (ヨーロッパ特許公開EP0850948号、国際特許公開W00168660号、W00116147号、W00174834号、W00174835号、W00236602号)。また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖効果作用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた (米国特許US20010041674号、国際特許公開W00127128号)。

#### 【0005】

しかしながら、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した5-チオグルコースとフェノールとの $\beta$ -グルコシド結合形成に関する報告例は一切ない。したがって、5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体のSGLT2阻害作用に関する報告もない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す、糖尿病治療薬を提供することを目的としている。

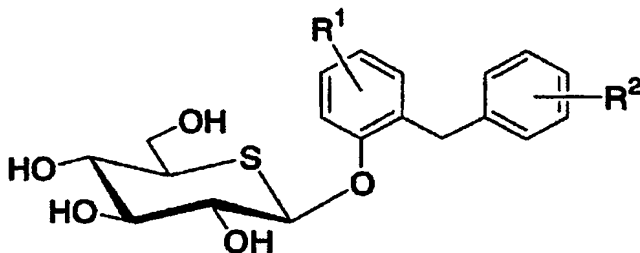
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な芳香族化合物をアグリコンに有する、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体がSGLT2阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式

【0008】

【化2】



【0009】

(式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基である。)で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするSGLT2活性阻害剤を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学

的に許容される塩を有効成分とする糖尿病又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬を提供するものである。

#### 【0010】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、「 $C_{x-y}$ 」とは、その後続く基が  $x \sim y$  個の炭素原子を有することを示す。

$C_{1-6}$ アルキル基は、炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ヘプチル基などが挙げられる。

#### 【0011】

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基は、ヒドロキシ基 ( $-OH$ ) と  $C_{1-4}$ アルキル基が複合した形態を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基などが挙げられる。

#### 【0012】

$C_{1-6}$ アルコキシ基は、炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、 $C_{1-4}$ アルコキシ基が好ましい。 $C_{1-4}$ アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

#### 【0013】

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸

塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

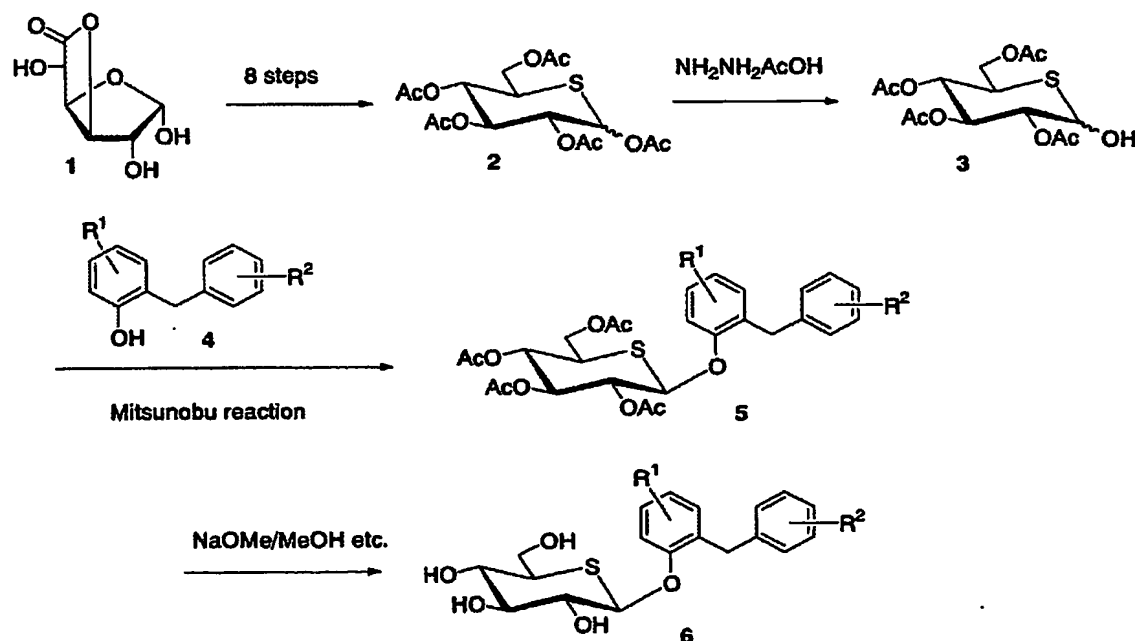
## 【0014】

## 【発明の実施の形態】

本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

## 【0015】

## 【化3】



## 【0016】

1, 2, 3, 4, 6-ペンターO-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (2) は、D-グルコフラノ-3, 6-ラクトン (1) から8工程で製造することができる (Tetrahedron Lett., 第22巻, 5061項, 1981年、J. Org. Chem., 第31巻, 1514項, 1966年)。

## 【0017】

次に、ペンターO-アセテート2を適当な溶媒 (DMF、THF、メタノール、エタ

ノール等) 中でヒドラジンアセテート又はベンジルアミンを作用させ、選択的に1位アセチル基を脱保護することができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763項, 1990年)。反応温度は室温から80℃で、反応時間は20分から24時間である。フェノール誘導体4は、国際特許W00168660号明細書に従って製造することができる。

#### 【0018】

次に、光延反応を利用し、5-チオグルコース3とフェノール誘導体4からフェニル 5-チオ-β-D-グルコシド誘導体5を製造することができる。

#### 【0019】

最後に、化合物5を適当な溶媒(メタノール、エタノール、含水メタノール等)中にて、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いアセチル基を除去して、本発明化合物6を製造することができる。

#### 【0020】

##### 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

##### 実施例1

2-(4-エチルベンジル)フェニル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

(1) 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(100 mg, 0.274 mmol)、2-(4-エチルベンジル)フェノール(117 mg, 0.548 mmol)、トリフェニルホスフィン(144 mg, 0.548 mmol)及びTHF(3 ml)の混合物に、室温で、ジエチルアゾカルボキシレート(40%トルエン溶液、0.24 ml)をゆっくり滴下した。室温で20時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、無色粉末状の2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(12 mg)を得た。

#### 【0021】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.90 (s, 3H),

2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.20–3.30 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.08–4.17 (m, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J = 8.9, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.33 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (dd,  $J = 9.3, 10.4\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dd,  $J = 8.6, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.94–7.00 (m, 1H), 7.04–7.14 (m, 6H), 7.17–7.24 (m, 1H)

E S I  $m/z = 557$  (M-H)

m p  $114.0\sim 119.0^{\circ}\text{C}$

### 【 0 0 2 2 】

(2) 2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(310mg, 0.555 mmol)とメタノール(5 ml)の混合物にナトリウムメトキシド(30mg, 0.555 mmol)を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液にDowex-50Wx8 イオン交換樹脂を加え中和し、混合物を濾過した。得られたろ液を濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、無色粉末状の標題化合物(170 mg)を得た。

### 【 0 0 2 3 】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ) :  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.58 (q,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.88–2.95 (m, 1H), 3.29–3.31 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 1H), 3.74–3.83 (m, 2H), 3.90–3.93 (m, 1H), 3.97–3.99 (m, 2H), 5.17 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (dt,  $J = 1.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.10–7.19 (m, 6H), 7.27 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H)

E S I  $m/z = 389$  (M-H)

m p  $154.0\sim 169.0^{\circ}\text{C}$

### 【 0 0 2 4 】

#### 試験例

文献 (Aanal Biochem 1984, 201:301–305) 記載の方法に準じて調製したラット腎刷子縁膜小胞の懸濁液(蛋白濃度4mg/mL) 50  $\mu\text{L}$ を $37^{\circ}\text{C}$ 、2分ブレインキュベーションした後、これに、DMSOに溶解した披験化合物(DMSO終濃度1%)及び100mM Mannitol、100mM NaSCN又はKSCN、10mM HEPES/Tris pH 7.4、D-glucose(終

濃度0.1mM)、D-[6-<sup>3</sup>H]glucose(Amersham) 1  $\mu$ Ciを混合した反応液150  $\mu$ Lを加えた。37℃で5秒間反応を行った後、反応混合物に氷冷した1 mLの反応停止液(150mM NaCl、10mM HEPES/Tris pH7.4、0.3mMフロリジン)を加えて反応を停止させた後、直ちにpore size0.45  $\mu$ mのメンブレンフィルター(HAWP02500、Millipore)を用いて、急速濾過を行いBBMVを分離した。3回フィルターを氷冷した反応停止液4.5mLで洗浄後、十分に乾燥してから液体シンチレーションカウンター(Beckman)を用いて放射活性の測定を行いBBMVに取り込まれたグルコース量を定量した。

化合物無添加時のグルコース取り込み量を100%とし、化合物を添加した時のグルコース取り込み量が50%阻害される化合物濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した。

その結果を表1に示した。

【0025】

【表1】

表 1

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例1の化合物	0.60

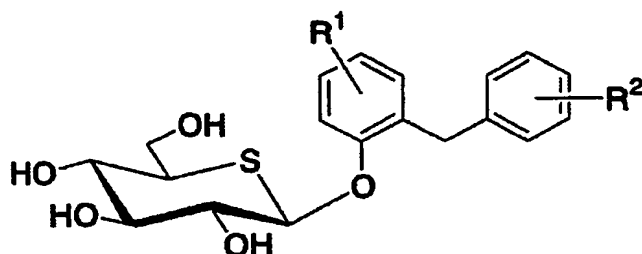
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す糖尿病治療薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 式

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>－6アルキル基又はヒドロキシC<sub>1</sub>－4アルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>－6アルキル基、C<sub>1</sub>－6アルコキシ基又はヒドロキシC<sub>1</sub>－4アルキル基である。)で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、又はその製薬学的に許容される塩を含むことを特徴とするSGLT2活性阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-233015
受付番号	50201191821
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成14年 8月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 8月 9日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-233015

出願人履歴情報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏 名

大正製薬株式会社